

# Helicobacter pylori tra “Nelson” ed EBM

ANNALISA CACCIOLA<sup>1</sup>, CRISTINA COCUCCIO<sup>1</sup>, ELEONORA DI TOMMASO<sup>1</sup>, SIMONA FARACI<sup>2</sup>, GIUSEPPE LIOTTA<sup>3</sup>, ANTONIO MUSOLINO<sup>1</sup>, GIUSEPPE PAGANO<sup>4</sup>, GIUSEPPE VIENI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Specializzandi in Pediatria, Università di Messina

<sup>2</sup>Medico Laureato presso l'Università di Messina

<sup>3</sup>Specializzando in Pediatria, Università di Palermo

<sup>4</sup>Specialista in Pediatria, Università di Messina

Questo testo, elaborato dagli specializzandi di Messina e Palermo, è utile per chi vuole portare a casa alcuni messaggi, i “take home message” (ciascuno dei quali chiude una problematica che può forse sorprendere sia ancora aperta), e utilissimo per chi voglia imparare il difficile mestiere del pediatra che costruisce il suo sapere sulla letteratura viva e solida. Nello stesso tempo si accorge che un buon libro di consultazione (che non può non incoraggiare anche i dettati forti dell'EBM) fornisce notizie guida indispensabili per la buona conduzione di ogni caso che non faccia parte della sua personale esperienza, e più in generale della routine.

Per rispondere alle domande della madre abbiamo consultato preliminarmente l'ultima versione del *Nelson Textbook*, successivamente la letteratura secondaria tramite banche dati come la *Cochrane Library* e infine la letteratura primaria, analizzando i singoli articoli scientifici mediante *PubMed*.

Le domande della madre sono state tradotte in quesiti clinici, di eziologia/prognosi, diagnosi, terapia secondo il formato EBM, che prevede:

- l'individuazione della popolazione in esame (**P**);
- l'intervento (**I**);
- l'eventuale confronto (**C**) con altro intervento o non intervento;
- l'esito (**O**: outcome).

## HELICOBACTER PYLORI: BETWEEN “NELSON TEXTBOOK” AND EVIDENCE-BASED MEDICINE (Medico e Bambino 2005;24:457-463)

### Key words

*Helicobacter pylori*, Eradication, Evidence-based medicine

### Summary

The Authors describe a clinical case which leads to 4 questions: a) Can *Helicobacter pylori* (*Hp*) cause acute abdominal pain? b) If yes, which is the most accurate test to identify *Hp*? c) If *Hp* is isolated, should it be eradicated? d) What is the evidence based therapy in order to eradicate *Hp*?

The Authors try to answer these 4 questions both by checking an updated edition of a Pediatrics textbook and the Cochrane Library and by critically analysing the primary literature published on PubMed. They conclude that *Hp* can cause acute abdominal pain but only when it causes a gastric ulcer. The most accurate test is the fecal antigen test. *Hp* eradication should be pursued only when gastric ulcer is present, using the association of 2 antibiotics and omeprazole.

## SCENARIO CLINICO

Un bambino di 7 anni viene ricoverato in ospedale per una sintomatologia acuta, caratterizzata da vomito e dolore addominale.

Tra gli esami sierologici le IgG anti-*Helicobacter pylori* risultano per due volte positive, per cui viene avviato trattamento con claritromicina + ranitidina.

La madre è preoccupata riguardo all'eradicazione del germe, perché teme che, nel caso in cui l'infezione persista, il bambino possa soffrire di dolori addominali cronici e di altri problemi, anche in considerazione del fatto che il papà del bambino ha avuto un adenocarcinoma gastrico.

Il bambino, nei 6 mesi successivi, sviluppa dolori addominali cronici; la madre fa determinare l'antigene fecale che risulta negativo e chiede una nostra consulenza.

## Problemi correnti

### 1° QUESITO

**L'*Helicobacter pylori* può essere responsabile dei dolori addominali acuti e cronici del bambino?**

**P**=bambini

**I**=*Helicobacter pylori*

**O**=dolore addominale acuto e cronico

*Il "Nelson" non include l'*Helicobacter pylori* (Hp) tra le cause di dolore addominale acuto e riferisce che studi in bambini hanno messo in discussione il suo ruolo come causa di dolore addominale cronico in assenza di ulcera peptica, citando una "linea guida" che in realtà è un position paper del NASPGHAN. Il "Nelson" conclude che "lo scopo di un test diagnostico nei bambini con dolore addominale dovrebbe essere quello di individuare la causa dei sintomi presentati piuttosto che la presenza di Hp."*

Iniziamo la nostra ricerca partendo dalle revisioni sistematiche della *Cochrane Library*, utilizzando la stringa di ricerca "*Helicobacter pylori* AND abdominal pain", senza trovare articoli pertinenti al quesito. Dopo averne verificato l'esistenza come termini MeSH, continuiamo la ricerca su *PubMed*, inserendo la stessa stringa con i *limits all Child, Humans, English*, "Publication date" dal 1995 al 2005. Otteniamo 153 articoli e ne selezioniamo 7, pertinenti al quesito in base alla lettura di titoli e abstract, per la lettura del full text.

Di questi, solo uno<sup>1</sup> ha come popolazione bambini con dolore addominale associato ad altri sintomi dispeptici a insorgenza acuta, e suggerisce una loro correlazione con l'infezione acuta da Hp, definita dalla positività dell'*urea breath test* al <sup>13</sup>C (<sup>13</sup>C-UBT) e negatività delle IgG sieriche anti-Hp. La popolazione in esame, però, è esigua (45 pazienti) e l'articolo non permette il calcolo dell'odds ratio (OR).

Un secondo articolo<sup>2</sup> è una metana-

lisi pubblicata nel 1995 su *JAMA* e non è citata dal *Nelson*. Essa valuta la relazione fra infezione da Hp e dolori addominali ricorrenti (DAR, secondo la classica definizione di Appley di "almeno 3 episodi in un periodo uguale o superiore a 3 mesi, tali da interrompere le normali attività"), ulcera peptica e gastrite antrale, analizzando 45 articoli pubblicati da gennaio '83 a giugno '94. La conclusione degli Autori è che l'infezione da Hp è correlata alla gastrite antrale e all'ulcera duodenale, ma non all'ulcera gastrica e ai DAR.

Il terzo articolo<sup>3</sup>, pubblicato nel 2003, è uno studio prospettico realizzato in India, in cui vengono arruolati 144 bambini, divisi in due gruppi. Nel primo vengono inseriti 31 bambini che presentano, da almeno 3 mesi, dolori addominali localizzati ai quadranti superiori (UAP), nel secondo (gruppo di controllo) i rimanenti 110, non affetti da UAP, ma che vengono sottoposti a esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) per altri motivi.

L'obiettivo è quello di analizzare l'associazione tra UAP e infezione da Hp, definita dalla positività dell'esame colturale e/o dall'associazione di gastrite all'esame istopatologico e positività della PCR (*Polymerase Chain Reaction*) per la sequenza nucleotidica ureA. Viene valutata anche l'associazione tra UAP e i genotipi vacA e cagA. L'infezione da Hp viene riscontrata nel 62% (21/34) dei bambini del primo gruppo vs 28% (31/110) dei bambini del secondo (OR: 4.1; IC 95%: 1.84-9.22). L'analisi genotipica mostra, nei bambini Hp positivi del primo gruppo, rispetto a quelli del secondo, una prevalenza significativamente maggiore degli alleli s1a e m1 e del genotipo s1a/m1 di va-

cA, ma non degli alleli s2 e m2 e del genotipo s2/m2. Viene inoltre osservata un'elevata, non significativamente differente, prevalenza di cagA nei due gruppi.

La relazione tra DAR, dolori addominali di tipo ulceroso e cagA viene indagata in un altro articolo<sup>4</sup>, di tipo caso-controllo, condotto da Autori israeliani su 104 bambini. Dall'analisi dell'articolo, calcolando l'OR, si trova una relazione solo tra cagA e dolori addominali tipo ulcera (OR: 3.9; IC 95%: 1.4-11.4).

Il quinto articolo<sup>5</sup> è uno studio retrospettivo realizzato su 863 bambini tedeschi di età prescolare, i cui genitori vengono intervistati mediante questionario per verificare la frequenza di sintomi gastrointestinali negli ultimi 3 mesi (dolori addominali, diarrea, vomito). L'infezione da Hp, determinata con <sup>13</sup>C-UBT, viene riscontrata in 118 bambini (13.7%), e gli Autori concludono che non c'è relazione fra questa e i sintomi presi in esame. In questo articolo non vengono forniti dettagli sul tipo di dolori addominali (acuti o cronici) e il modo in cui sono espressi i risultati non consente il calcolo di OR.

Il sesto articolo<sup>6</sup> è uno studio caso-controllo condotto in Canada. Vengono arruolati 100 bambini di 5-15 anni di età con DAR e 100 bambini controllo, sottoposti a <sup>13</sup>C-UBT e determinazione delle IgG anti-Hp. Gli Autori concludono, dall'analisi dell'odds ratio (OR: 0.65; IC 95%: 0.08-2.56), che non esiste relazione tra infezione da Hp e DAR.

Anche nel settimo articolo<sup>7</sup>, di tipo caso-controllo, condotto in Germania su 1143 bambini di 5-8 anni di età, gli Autori concludono che non esiste relazione fra infezione da Hp e DAR (OR: 1.6; IC 95%: 0.5-5.5).

**Possiamo concludere che non esistono evidenze circa la relazione tra infezione da Hp e dolori addominali acuti. Per quanto riguarda la relazione con i dolori addominali cronici in atto non ci sono elementi per sostenere una relazione tra DAR e Hp. È possibile, tuttavia, che questo possa essere dovuto al fatto che la definizione di DAR, secondo Appley, è aspecifica ed è ormai scomparsa nella nuova classificazione dei disturbi digestivi funzionali in età pediatrica<sup>8</sup>. Nei DAR, infatti, sono inclusi bambini con dispepsia (tipo ulcera, dismotilità o non specifica), con intestino irritabile e dolori addominali funzionali. È possibile che studi che ricerchino la relazione tra la dispepsia tipo ulcerosa e Hp possano dimostrare una relazione, come suggerito da due articoli, soprattutto per alcuni genotipi di Hp<sup>4,5</sup>.**

**2° QUESITO****Qual è il ruolo predittivo dei test diagnostici non invasivi nella diagnosi di infezione da Hp?**

P=bambini con sospetta infezione da Hp  
 I=<sup>13</sup>C-breath test o antigenemia fecale  
 C=gold standard + test  
 O=accuratezza diagnostica

*Il "Nelson" riferisce che "i metodi non invasivi (siero, sangue, saliva, urine e feci) hanno bassa sensibilità in aree a bassa prevalenza, specialmente nei bambini". In particolare per il <sup>13</sup>C-UBT afferma che vi sono delle limitazioni rappresentate dal fatto che "non è ampiamente disponibile (anche se può essere inviato in laboratori di riferimento), è costoso e può essere influenzato da trattamenti precedenti con inibitori di pompa protonica e antiacidi". Aggiunge che la positività dei test sierologici e degli antigeni fecali può riferirsi a una pregressa infezione. In particolare l'antigenemia fecale (AF) potrebbe essere espressione di una pregressa infezione per una "prolungata perdita fecale degli antigeni dell'Hp per diverse settimane anche dopo l'avvenuta eradicazione". Tuttavia il test è definito "un metodo promettente, sensibile e specifico nei bambini".*

Iniziamo la nostra ricerca partendo dalle revisioni sistematiche della *Cochrane Library*, utilizzando come stringa di ricerca "*Helicobacter pylori*": non otteniamo articoli pertinenti al quesito.

Continuiamo la ricerca su *PubMed*.

Dopo averne verificato l'esistenza come termine MeSH, inseriamo nella maschera delle Clinical Queries la stringa "*Helicobacter pylori*"; selezioniamo *diagnosis, specific search* e i *limits all Child* e "Publication date" dal 2000 al 2005 (i dati del *Nelson* hanno come referenza bibliografica più recente una consensus del 2000). Otteniamo 145 articoli, ne selezioniamo 9 attinenti al quesito e ne analizziamo 2 per la lettura del full text. I restanti 7 li escludiamo perché i dati forniti dagli Autori non ci consentono di analizzare i risultati o perché la popolazione in studio comprende anche adulti.

Il primo articolo<sup>9</sup>, pubblicato da un gruppo italiano, prende in considerazione una popolazione di 250 bambini di età compresa tra i 3 e i 18 anni in un periodo di 2 anni, reclutati prospetticamente, che vengono sottoposti a EGDS per dolori addominali ricorrenti, dispepsia e iposideremia, con prelievo di biopsie gastriche per l'esecuzione del test rapido all'ureasi ed esame istologico (con colorazioni ematossilina-eosina e Giemsa), assunti come gold standard. Dai risultati si evince per l'AF una sensibilità del 97% e una specificità del 98%, con un likelihood ratio positivo (LR+) di 51.

Un altro articolo pubblicato da un gruppo giapponese<sup>10</sup> valuta l'accuratezza diagnostica del <sup>13</sup>C-UBT e dell'AF verso il gold standard costituito dall'insieme di istologia, esame coltu-

rale positivo e/o test all'ureasi positivo. Emergono, sia per il <sup>13</sup>C-UBT che per l'AF, valori di sensibilità e specificità rispettivamente di 95/98% e 98.4/98.4% con LR+ pari a 41.

Come detto in precedenza, il *Nelson* afferma che la sensibilità dei test non invasivi dipende dalla prevalenza dell'infezione nella popolazione in esame. In realtà l'LR positivo del test consente di calcolare la probabilità post-test, che dipende dalla sensibilità e dalla specificità (nel caso di test positivo è la specificità ad assumere maggiore importanza), e varia col variare della prevalenza dell'infezione nella popolazione in esame.

Infatti, applicando i valori di LR+ ottenuti dall'analisi dei due articoli analizzati, mediante il nomogramma di Fagan, a diverse popolazioni, risulta che per il tasso di prevalenza del 12%, riferito da De Giacomo et al.<sup>11</sup> nella popolazione scolastica italiana, la probabilità post-test (cioè la probabilità che un bambino ha di avere veramente un'infezione da Hp con un test non invasivo positivo) è dell'85%; per un tasso di prevalenza del 36% (trovata nella popolazione pediatrica colombiana di 1 anno di età<sup>12</sup>) la probabilità post-test è del 96%; per un tasso di prevalenza del 67% (trovata in una popolazione pediatrica colombiana di 6 anni di età<sup>12</sup>) la probabilità post-test raggiunge un valore che va oltre la scala prevista al 99%.

**Sulla base dell'analisi di questi articoli possiamo rassicurare la madre che il test della ricerca dell'AF, semplice, "economico" e fattibile in tutti i laboratori, è accurato come il <sup>13</sup>C-UBT, che è costoso e ristretto a pochi laboratori.**

**3° QUESITO****Qual è il trattamento eradicante più appropriato?**

P=bambini con infezione accertata da Hp  
 I=trattamento  
 O=eradicazione

*Il "Nelson" non riferisce di studi nei bambini ma fa riferimento alle raccomandazioni della North American Society for Pediatric Gastroenterology and*

*Nutrition per le infezioni da Hp nei bambini, indicando l'associazione di 2 antibiotici: amoxicillina + claritromicina, oppure amoxicillina + metronidazolo, oppure claritromicina + metronidazolo (+ inibitore della pompa protonica).*

Iniziamo la nostra ricerca partendo

dalle revisioni sistematiche della *Cochrane Library*: utilizzando la stringa di ricerca "*Helicobacter pylori* eradication AND children", otteniamo 7 revisioni, di cui una<sup>13</sup> pertinente al quesito. La revisione prende in considerazione 30 articoli e lettere che identificano un totale di 870 bambini. Inoltre vengono consi-

## Problemi correnti

derati 17 abstract che prendono in considerazione un totale di 1579 bambini. Gli Autori, facendo rilevare che negli articoli selezionati non è riportata l'età dei bambini, non sono riportate informazioni sul disegno degli studi, non viene effettuata una valutazione della validità e della qualità degli stessi, gli studi inclusi non sono controllati ed eseguiti in cieco, concludono che i risultati devono essere confermati da studi clinici randomizzati e controllati. Per tali motivi per la nostra ricerca non prendiamo in considerazione tale revisione.

Continuiamo la ricerca su *PubMed*. Dopo averne verificato l'esistenza come termine MeSH, inseriamo nella maschera delle Clinical Queries la stringa di ricerca "*Helicobacter pylori*"; selezioniamo *therapy, specific search*, inserendo come *limits all Child, Humans, English, "Publication date" dal 2000 al 2005*. Otteniamo 109 articoli, di cui ne selezioniamo e analizziamo 3 in quanto pertinenti al quesito per la lettura del full text.

Il primo<sup>14</sup> è un RCT in doppio cieco pubblicato nel 2004 da un gruppo sve-

dese, che prende in considerazione una popolazione di 131 pazienti con infezione da Hp accertata, di età compresa tra 10 e 21 anni. Si valuta un regime terapeutico semplice e breve con lo scopo di migliorare la compliance e i tassi di eradicazione. Un gruppo di 66 pazienti riceve un trattamento a base di azitromicina, lansoprazolo, tinidazolo 1 volta/die per 6 giorni; l'altro gruppo di 65 pazienti riceve un trattamento con azitromicina, tinidazolo e placebo alla stessa posologia.

I risultati, valutati a 6 settimane, mostrano tassi di eradicazione non significativamente differenti nei due gruppi: 67% (IC 95%: 55-78%) vs 58% (IC 95%: 46-70%).

Il secondo articolo<sup>15</sup> pubblicato nel 2004 da un gruppo italiano è un RCT multicentrico, in doppio cieco, che prende in considerazione una popolazione di 43 pazienti di età compresa tra 8 e 14 anni, valutando l'efficacia di una triplice terapia con due antibiotici più un inibitore di pompa vs una duplice terapia con gli stessi antibiotici più placebo. Un gruppo (22 pazienti) riceve un trattamento a

base di amoxicillina, tinidazolo, lansoprazolo 2 volte/die per 7 giorni; l'altro gruppo (21 pazienti) riceve solo amoxicillina e tinidazolo alla stessa posologia. L'analisi dello studio mostra tassi di eradicazione sovrapponibili nei due gruppi: 68% (IC 95%: 45-88%) nel primo gruppo vs 71% nel secondo (IC 95%: 45-89%).

Il terzo articolo<sup>16</sup> pubblicato nel 2001 da un gruppo francese è uno studio multicentrico prospettico che in una popolazione di 63 bambini di età compresa tra 3 e 15 anni valuta l'efficacia della combinazione di un inibitore di pompa e due antibiotici per il trattamento della gastrite Hp positiva.

Un gruppo (31 pazienti) riceve un trattamento a base di omeprazolo, amoxicillina e claritromicina somministrati 2 volte/die per 7 giorni; un altro gruppo (32 pazienti) riceve un trattamento con soli antibiotici alla stessa posologia.

I risultati mostrano tassi di eradicazione del 74.2% nel primo gruppo (IC 95%: 59-90%) vs 9.4% nel secondo (IC 95%: 0-19%). L'NNT è pari a 1.6 (IC 95%: 1.2-2.4).

**Dall'analisi degli studi risponderemo alla madre che la terapia utilizzata (ranitidina + claritromicina) non trova alcun riscontro in letteratura e probabilmente non è stata sufficiente a eradicare l'Hp.**

**L'aggiunta dell'inibitore di pompa a due antibiotici è rilevante solo se si decide di utilizzare l'associazione amoxicillina + claritromicina.**

#### 4° QUESITO

**L'eradicazione dell'Hp in assenza di sintomi previene il cancro gastrico in soggetti con o senza familiarità per tale patologia?**

P=bambini colonizzati dall'Hp

I=eradicazione

C=non eradicazione

O=riduzione del rischio di cancro

P=bambini colonizzati dall'Hp e con familiarità per cancro dello stomaco

I=eradicazione

C=non eradicazione

O=riduzione del rischio di cancro

*Il "Nelson" segnala che mancano studi che dimostrino che l'eradicazione in età pediatrica possa prevenire il cancro gastrico.*

Iniziamo la nostra ricerca partendo dalle revisioni sistematiche della *Coch-*

*rane Library*: utilizzando la stringa di ricerca "*Helicobacter pylori*" AND "stomach neoplasm", non troviamo articoli pertinenti al quesito, quindi svolgiamo la nostra ricerca su *PubMed*. Dopo averne verificato l'esistenza come termini MeSH, inseriamo nella maschera delle Clinical Queries la stringa: "*Helicobacter pylori*" AND "stomach neoplasm"; selezioniamo *prognosis, specific search*, e i limiti "humans" e "Publication date" dal 2000 al 2005. Otteniamo 66 articoli. Mancano, come era facile aspettarsi, studi di coorte o caso-controllo di soggetti colonizzati dall'Hp in età pediatrica, nei quali sia stata stimata l'incidenza di cancro dello stomaco o l'efficacia preventiva di un trattamento eradicando

te. In assenza di questi, per dare una risposta al quesito della madre, andiamo alla ricerca di articoli di eziologia che mettano in relazione l'infezione da Hp, le patologie ad essa correlate (incluso il cancro dello stomaco) e il rischio nei familiari. Nella *Cochrane Library*, utilizzando la stringa "*Helicobacter infections*" AND "disease" AND "relatives" AND "risk", non troviamo articoli pertinenti al quesito. Cerchiamo quindi su *PubMed*, inserendo, dopo averne verificato la presenza come termini MeSH, la stessa stringa nella maschera delle Clinical Queries; selezioniamo "etiology e sensitive search": troviamo 21 articoli e, dopo lettura di titoli e abstract, ne selezioniamo 4 per la lettura del full

text. Il primo di essi<sup>17</sup>, retrospettivo, è condotto in Turchia con arruolamento di 1240 pazienti con storia di cancro gastrico e 1240 senza storia di neoplasie (controlli), con età media di 62 +/- 11 anni, con l'obiettivo di confrontare la prevalenza nei due gruppi di fratelli affetti da cancro dello stomaco. Si ottiene che tale familiarità è maggiore nel primo gruppo: 13.5% vs 1.5% (OR: 10.07; IC 95%: 6.10-16.82). Gli Autori concludono quindi che nei familiari di pazienti affetti da cancro dello stomaco c'è un rischio più elevato di svilupparlo, a dimostrazione di una suscettibilità genetica a tale patologia. Il secondo<sup>18</sup> è uno studio prospettico realizzato in Scozia. Vengono arruolati 100 familiari di primo grado di pazienti affetti da cancro gastrico (età media 43.7 anni, range 20-67) e 100 persone con familiarità negativa come controlli (appaiati, rispetto a quelli del primo gruppo per età, sesso, condizione socio-economica, peso corporeo), con i seguenti obiettivi: valutare nei due gruppi la prevalenza di lesioni precancerose, la loro associazione con l'infezione da Hp e l'influenza su di esse della terapia eradicante. Le conclusioni degli Autori sono che i familiari di primo grado di pazienti affetti da cancro dello stomaco presentano una prevalenza significativamente aumentata, rispetto a quelli con familiarità negativa, di lesioni precancerose (gastrite atrofica) e ipocloridria, ma solo se infettati da Hp. Tali lesioni sono suscettibili di regressione dopo terapia eradicante. Il terzo articolo<sup>19</sup> è uno studio retrospettivo condotto in Germania su 305 bambini di età compresa fra 5 e 7 anni, sottoposti al <sup>13</sup>C-UBT con l'obiettivo di valutare l'influenza della colonizzazione da Hp materna o paterna (stabilita con la misurazione di IgG anti-Hp nella saliva) nel favorire l'acquisizione dell'infezione nei bambini. Gli Autori concludono che l'infezione dei genitori, soprattutto delle madri (OR: 3.9; IC 95%: 1.4-10.6; per i padri OR: 2.0; IC 95%: 0.8-5.3), gioca un ruolo importante nella trasmissione dell'Hp ai loro bambini. Il quarto

studio<sup>20</sup> è di tipo prospettico, realizzato su 5924 bambini giapponesi in Hawaii, nel periodo compreso fra il 1968 e il 1989, con l'obiettivo di valutare se la precoce esposizione all'Hp aumenta il rischio di sviluppare cancro dello stomaco, tramite l'analisi di due fattori correlati all'età di acquisizione dell'infezione: l'ordine di nascita e le dimensioni del nucleo familiare. Lo studio conclude che la precoce acquisizione e la durata dell'infezione da Hp sono direttamente correlate col rischio di sviluppare cancro dello stomaco. Considerato che:

- la familiarità aumenta il rischio di sviluppare cancro gastrico;
  - i familiari di primo grado di pazienti affetti da cancro dello stomaco presentano una prevalenza significativamente aumentata di lesioni precancerose e che queste sono suscettibili di regressione dopo l'eradicazione di Hp;
  - la trasmissione dell'Hp è prevalentemente familiare;
  - l'infezione nei primi anni di vita (durata dell'infezione) aumenta il rischio di sviluppare cancro gastrico;
- e tenuto conto dell'affermazione del *Nelson* ("Although colonization with *H. pylori* leads to a vigorous immune response in the stomach, once acquired the infection tends to be permanent, unless it is treated with antibiotics"), la risposta da dare alla madre potrebbe essere di ricercare con metodi non invasivi l'Hp ed eradicarlo se ritrovato. In realtà il *Nelson* non prende in considerazione studi epidemiologici pubblicati in data antecedente a quella dell'ultima edizione, che dimostrano che la colonizzazione da Hp non è permanente. Uno di questi<sup>21</sup>, pubblicato nel 1994, prospettico, condotto su 105 bambini peruviani di 6 mesi di vita, seguiti ogni 6 mesi fino all'età di 30 mesi, con valutazione della prevalenza dell'infezione da Hp ai vari controlli tramite il <sup>13</sup>C-UBT, dimostra che i bambini possono acquisire, perdere e riacquisire nel tempo l'infezione, che quindi è reversibile e non permanente. Un altro<sup>22</sup>, pubblicato nel 1999,

prospettico, viene condotto negli USA su 218 bambini di età compresa fra 7 e 9 anni, seguiti per un periodo di 12 anni, con l'obiettivo di valutare i tassi di sierconversione e sieroreversione nel tempo: gli Autori concludono che l'Hp in età pediatrica può eradicarsi spontaneamente. Infine, è stato pubblicato nel 2005 (quindi non poteva essere preso in considerazione nell'ultima edizione del *Nelson*) uno studio di tipo prospettico condotto nel Sud Italia<sup>23</sup>. Vengono arruolati 52 bambini di Puglia, Calabria e Basilicata (27 maschi e 25 femmine, età media di 12 anni; range da 4.9 a 18) con infezione pregressa da Hp (eradicazione documentata da un <sup>13</sup>C-UBT eseguito dopo 8 settimane dalla fine della terapia eradicante), che vengono seguiti per un periodo di tempo di almeno 18 mesi (media 34 mesi; range da 18 a 43). Vengono arruolati anche i loro familiari disponibili. L'obiettivo è la valutazione del tasso di reinfezione da Hp e dei fattori che la favoriscono, utilizzando per la determinazione di essa il <sup>13</sup>C-UBT e, nei bambini con test positivo, conferma dell'infezione con istologia e test rapido all'ureasi. Risultati:

- i bambini hanno un alto tasso di reinfezione annua (12.8%; IC 95%: 6.2-20.4%), a differenza degli adulti, per i quali altri studi hanno dimostrato che la reinfezione è un evento poco probabile. Tale tasso, ricavato in un'area ad alta prevalenza di infezione da Hp, è più alto di 4 volte rispetto a quello riportato da altri studi condotti in aree a bassa prevalenza;
- il tasso di reinfezione è maggiore in bambini con familiari infetti, che quindi rappresentano un fattore di rischio. Riguardo alla fonte della reinfezione, la prevalenza dell'infezione da Hp è maggiore nei familiari dei pazienti reinfettati, raggiungendo il 100% e una differenza statisticamente significativa nei fratelli;
- il tasso di reinfezione è maggiore in bambini che più precocemente hanno acquisito l'infezione e sono stati trattati.

**Sulla base di questi lavori risponderemmo alla madre che è inutile ricercare l'Hp a questa età, in quanto una eventuale eradicazione potrebbe avvenire spontaneamente e il bambino potrebbe successivamente reinfettarsi, a maggior ragione se sottoposto a trattamento eradicante in epoche precoci della vita.**

## Problemi correnti

QUESITO CLINICO	NELSON	LETTERATURA SECONDARIA E PRIMARIA	TAKE HOME MESSAGE
<b>Ruolo eziologico dell'Hp nel dolore addominale acuto e cronico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il <i>Nelson</i> non include l'Hp tra le cause di dolore addominale acuto.</li> <li>Studi in bambini hanno anche messo in discussione il ruolo dell'Hp come causa di DAR in assenza di ulcera peptica.</li> </ul>	Non esistono valide evidenze circa la correlazione fra Hp e dolori addominali acuti. Una metanalisi ( <i>JAMA</i> 1995) e altri articoli pubblicati successivamente non mostrano una correlazione fra infezione da Hp e DAR. Studi preliminari suggeriscono una relazione tra dispepsia "tipo ulcera" e alcuni genotipi di Hp.	In bambini con dolori addominali acuti e cronici, non c'è indicazione a ricercare l'Hp in assenza di sintomatologia ulcerosa. In quest'ultimo caso, peraltro raro in età pediatrica, la ricerca dell'Hp dovrebbe essere effettuata in caso di eventuale endoscopia.
<b>Valore predittivo dei test diagnostici non invasivi</b>	<p>I metodi non invasivi (siero, sangue, saliva, urine e feci) hanno bassa sensibilità in aree "a bassa prevalenza" specialmente nei bambini; in particolare commenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>per il breath test al <math>^{13}\text{C}</math>, che vi sono delle limitazioni rappresentate dal fatto che "non è ampiamente disponibile (anche se può essere inviato in laboratori di riferimento), è costoso e può essere influenzato da trattamenti precedenti con inibitori di pompa e antiacidi;</li> <li>la positività dei test sierologici e degli antigeni fecali può riferirsi a una pregressa infezione. In particolare l'antigene fecale potrebbe essere espressione di una pregressa infezione per una "prolungata perdita degli antigeni dell'Hp per diverse settimane anche dopo una eradicazione di successo". Tuttavia "il test è definito un metodo promettente, sensibile e specifico nei bambini".</li> </ul>	<p>L'LR positivo del test consente di calcolare la probabilità post-test, che dipende dalla sensibilità e dalla specificità (nel caso di test positivo è la specificità ad assumere maggiore importanza), e varia col variare della prevalenza dell'infezione nella popolazione in esame.</p> <p>Per un tasso di prevalenza del 12%, riferito da De Giacomo nella popolazione scolastica italiana, la probabilità post-test è dell'85%; per un tasso di prevalenza del 36% (trovata nella popolazione pediatrica colombiana di 1 anno di età) la probabilità post-test è del 96%; per un tasso di prevalenza del 67% (trovata in una popolazione pediatrica colombiana di 6 anni di età) la probabilità post-test raggiunge un valore superiore al 99%.</p>	I metodi non invasivi per la ricerca di Hp, antigenemia fecale e l'urea-breath test al $^{13}\text{C}$ , hanno un'accettabile accuratezza diagnostica. Il primo, semplice, economico e fattibile in tutti i laboratori, è accurato come il secondo, che è costoso e ristretto a pochi laboratori. Di fatto, tali test non invasivi sono utili solo in rari casi che necessitano di un trattamento eradicante, quali i bambini con ulcera peptica Hp positivi diagnosticati mediante endoscopia.
<b>Qual è il trattamento eradicante più appropriato?</b>	Riferisce le raccomandazioni per i bambini della North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition.	La terapia utilizzata nel bambino del suddetto scenario clinico (ranitidina + claritromicina) non trova alcun riscontro in letteratura e probabilmente non è sufficiente ad eradicare l'Hp. In base ai pochi studi controllati, non ci sono differenze tra vari schemi terapeutici. L'aggiunta dell'inibitore di pompa a due antibiotici è rilevante solo se si decide di utilizzare l'associazione amoxicillina + claritromicina.	È consigliabile l'associazione di 2 antibiotici (amoxicillina+claritromicina) con un inibitore di pompa, per una settimana ai seguenti dosaggi (16): Omeprazolo al dosaggio di 10 mg x 2 volte al giorno (per bambini da 15 a 30 kg) o 20 mg x 2 volte al giorno (per bambini con peso superiore a 30 kg), amoxicillina 25 mg/kg x 2 volte al giorno e claritromicina 7.5 mg/kg x 2 volte al giorno.
<b>In assenza di ulcera l'Hp deve essere comunque eradicato, a prescindere dal ruolo giocato nei dolori addominali, per prevenire l'insorgenza di malignità gastriche in soggetti con familiarità o meno per cancro dello stomaco?</b>	Mancano studi che dimostrino l'utilità dell'eradicazione di Hp in età pediatrica per prevenire il cancro gastrico nell'adulto.	<p>Mancano studi di coorte o caso-controllo di soggetti colonizzati dall'Hp in età pediatrica nei quali sia stata stimata l'incidenza di cancro dello stomaco o l'efficacia preventiva di un trattamento eradicante. Tuttavia ci sono studi che dimostrano che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la familiarità aumenta il rischio di sviluppare cancro gastrico;</li> <li>i familiari di primo grado di pazienti affetti da cancro dello stomaco presentano una prevalenza significativamente aumentata di lesioni precancerose e che queste sono suscettibili di regressione dopo l'eradicazione di Hp;</li> <li>la trasmissione dell'Hp è prevalentemente familiare;</li> <li>l'infezione nei primi anni di vita (durata infezione) aumenta il rischio di sviluppare cancro gastrico.</li> </ul> <p>L'infezione da Hp non è permanente, bensì può essere persa spontaneamente e riacquisita nel tempo, soprattutto in presenza di familiari infetti.</p>	È inutile ricercare ed eradicare l'Hp in età pediatrica per prevenire il cancro dello stomaco, in quanto l'eradicazione può avvenire spontaneamente e ci potrebbe essere successivamente una reinfezione, soprattutto se il trattamento eradicante viene effettuato in epoche precoci della vita.

**MESSAGGI CHIAVE**

□ Non esiste contrapposizione tra l'utilizzo (frequente!) di un buon testo di consultazione (per es. *Nelson*) e l'approfondimento bibliografico alla ricerca delle indicazioni operative più adatte al singolo caso.

□ Per quel che riguarda l'argomento specifico dell'infezione da Hp, questa non giustifica un tentativo di eradicazione in assenza di ulcera peptica o di altre rare condizioni accertabili; l'antigenemia fecale è un test affidabile ma non va richiesto in presenza di dolori addominali non organici.

**Indirizzo per corrispondenza:**

Giuseppe Vieni

e-mail: [giusepveieni@libero.it](mailto:giusepveieni@libero.it)**Bibliografia**

1. Opekun AR, Ginger MA, Denyes SM, et al. *Helicobacter pylori* infection in children of Texas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 405-10.
2. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain in children. *JAMA* 1995;273:729-34.
3. Singh M, Prasad KN, Yachha SK, et al. Genotypes of *Helicobacter pylori* in children with upper abdominal pain. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1018-23.
4. Jhava J, Fradkin A, Weisselberg B, et al. Relevance of CagA positivity to clinical course of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Clin Microbiol* 2000;38:3534-7.
5. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Paediatrics* 1998;101:634-7.
6. Macarthur C, Saunders N, Feldman W, et al. *Helicobacter pylori* and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. *BMJ* 1999;319:822-3.
7. Bode G, Brenner H, Adler G, Rothenbacher D. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection. *J Psychosom Res* 2003;54:417-21.
8. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *GUT* 1999; 45(Suppl.II):II60-II68.
9. Sabbi T, De Angelis P, Colistro F, et al. Efficacy of noninvasive tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159: 238-41.
10. Kato S, Nakayama K, Minoura T, et al. Comparison between the <sup>13</sup>C-urea breath test and stool antigen test for the diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39:1045-50.
11. De Giacomo C, Valdambri V, Lizzoli F, et al. A population-based survey on gastrointestinal tract symptoms and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Helicobacter* 2002;7:356-63.
12. Camargo MC, Yopez MC, Ceron C, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. *Helicobacter* 2004;9:262-270.
13. Oderda G, Rapa A, Bona G. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication treatment schedules in children. *Alim Pharmacol Ther* 2000;14:59-66.
14. Tindberg Y, Casswall TH, Blennow M, et al. *Helicobacter pylori* eradication in children and adolescents by a once daily 6-day treatment with or without a proton pump inhibitor in a double-blind randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:295-302.
15. Oderda G, Marinello D, Lerro P, et al. Dual vs triple therapy for childhood *Helicobacter pylori* gastritis: a double-blind randomized multicentre trial. *Helicobacter* 2004; 9:293-301.
16. Gottrand F, Kalach N, Spyckerelle C, et al. Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: a prospective randomized double-blind trial. *J Pediatr* 2001;139:664-8.
17. Bakir T, Can G, Erkul S, Siviloglu C. Stomach cancer history in the siblings of patients with gastric carcinoma. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:401-8.
18. El Omar E, Oien K, Murray L, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2000;118:22-30.
19. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, et al. Role of infected parents in transmission of *Helicobacter pylori* to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:674-9.
20. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-5.
21. Klein PD, Gilman HR, Leon-Barua R, et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. *Gastroenterology* 1994;89: 2196-200.
22. Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, et al. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999;28:279-82.
23. Magistà AM, Ierardi E, Castellaneta S, et al. *Helicobacter pylori* status and symptoms assessment two years after eradication in pediatric patients from a high prevalence area. *JP-GN* 2005;40:312-8.



UNICEF



OMS

Il Centro per la Salute del Bambino ONLUS organizza il corso:

## ALLATTAMENTO AL SENNO: CORSO PRATICO DI COUNSELLING FORMAZIONE DI FORMATORI - 1° MODULO

Trieste 14-18 novembre 2005

Il corso è suddiviso in 2 moduli. Il primo è di 5 giorni e si svolge a Trieste; il secondo è di 3-5 giorni e si svolgerà nella sede dell'Azienda che invia i formatori.

Il **primo modulo** del corso è strutturato in 5 giornate (40 ore complessive) e 33 sessioni, incentrate intorno a 4 sessioni di pratica clinica. Durante tali sessioni i partecipanti mettono in pratica direttamente con le madri e i bambini le abilità cliniche e di counselling apprese durante lezioni, discussioni, dimostrazioni ed esercizi realizzati in classe. Le attività di formazione sono condotte sia in plenaria che in piccoli gruppi di partecipanti guidati dai docenti. Le cinque giornate permettono ai discenti di familiarizzarsi con i materiali del corso e di imparare a condurre le diverse sessioni, in quanto dalla seconda giornata ognuno di loro deve tenere una serie di sessioni come docente sotto la guida dei tutor. In questo modo i futuri formatori sono contemporaneamente docenti e discenti.

I partecipanti sono 8-10 operatori sanitari di varie discipline; alla fine del corso ognuno avrà il kit (materiali, cd rom, diapositive, video) per tenere autonomamente tutto o parte del corso.

È importante che ci siano almeno 2 rappresentanti per ogni Azienda.

Il **secondo modulo** deve svolgersi entro un anno dal primo nelle Aziende di appartenenza dei futuri formatori. Consiste nell'organizzazione di un corso sull'allattamento al seno rivolto a 20 operatori con i nuovi formati in veste di docenti e la supervisione di uno dei nostri tutor. Le spese del tutor, del suo compenso e del materiale necessario, saranno a carico dell'Azienda stessa. L'attestato che certifica l'acquisizione delle competenze di formatore verrà rilasciato alla fine del 2° modulo.

**Informazioni:** Mariarosa Milinco, Monica Goiana; tel 040-300551, fax 040-3224842, e-mail: [mariarosa.milinco@csbonlus.org](mailto:mariarosa.milinco@csbonlus.org)